

19 BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

22 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 44 11 557 A 1**

51 Int. Cl.⁶:
C 10 M 173/00
C 10 M 105/18
A 61 K 9/107

21 Aktenzeichen: P 44 11 557.1
22 Anmeldetag: 2. 4. 94
43 Offenlegungstag: 5. 10. 95

DE 44 11 557 A 1

71 Anmelder:
Henkel KGaA, 40589 Düsseldorf, DE

72 Erfinder:
Förster, Thomas, Dr., 40699 Erkrath, DE; Claas,
Marcus, 40724 Hilden, DE; Wadde, Armin, Dr., 40724
Hilden, DE

54 Verfahren zur Herstellung von Mikroemulsionen

57 Ein Verfahren zur Herstellung von Mikroemulsionen besteht darin, daß man als Ölkomponente einen Dialkylether mit 12-24 C-Atomen in einer Menge von wenigstens 30 Gew.-% der Ölphase verwendet. Mikroemulsionen vom Typ Wasser-in-Öl enthalten bevorzugt 20-60 Gew.-% des Dialkylethers, 0-40 Gew.-% einer zweiten Ölkomponente, bevorzugt eines Fettsäureesters mit 12-28 C-Atomen oder eines Kohlenwasserstoffs, 20-35 Gew.-% eines lipophilen nicht-ionischen Emulgators mit einem HLB-Wert von 6-10, 1-20 Gew.-% eines hydrophilen nichtionischen oder eines wasserlöslichen ionischen Tensids, 1-10 Gew.-% eines Diols oder Polyols mit 2-6 C-Atomen und 1-20 Gew.-% Wasser. Entsprechende Mikroemulsionen des Typs Öl-in-Wasser enthalten 3-30 Gew.-% des Dialkylethers, 0-20 Gew.-% einer zweiten Ölkomponente, 10-20 Gew.-% eines lipophilen nichtionischen Emulgators mit einem HLB-Wert von 6-10, 1-10 Gew.-% eines hydrophilen nichtionischen oder eines wasserlöslichen ionischen Tensids und 1-10 Gew.-% eines Diols oder Polyols. Die erfindungsgemäßen Mikroemulsionen eignen sich als Träger für kosmetische und pharmazeutische Zubereitungen.

DE 44 11 557 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 08. 95 508 040/402

7/31

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Mikroemulsionen und ein Verfahren zu ihrer Herstellung, bei welchem als Ölkomponente Dialkylether mit insgesamt 12–24 C-Atomen zum Einsatz kommen.

Mikroemulsionen sind optisch isotrope, thermodynamisch stabile Systeme, die eine wasserunlösliche Ölkomponente, Emulgatoren und Wasser enthalten. Das klare bzw. transparente Aussehen der Mikroemulsionen ist eine Folge der geringen Teilchengröße der dispergierten Emulsionströpfchen, die im wesentlichen unter 100 nm, im Mittel immer unter 50 nm, liegt. Die Tröpfchengröße von Makroemulsionen liegt im wesentlichen über 100 nm, wobei im Bereich zwischen 100 und 300 nm besonders feinteilige, in der Durchsicht braunrot und im

Auflicht bläulich schimmernde Makroemulsionen auftreten.

Mikroemulsionen sind in der Literatur häufig beschrieben, ihre gezielte Herstellung ist aber mit großen Schwierigkeiten verbunden, da die Existenzbereiche der Mikroemulsion in dem aus Ölkomponente, Wasser und Emulgatoren gebildeten Dreiphasen-Diagramm meist sehr klein sind und die Lage dieser Existenzbereiche in hohem Maße von strukturellen Merkmalen aller Komponenten und aller weiteren Inhaltsstoffe solcher Systeme stark beeinflusst wird.

Mikroemulsionen haben wegen ihrer gegenüber Makroemulsionen höheren Stabilität, feineren Verteilung der inneren Phase, der meist höheren Effektivität und der besseren transdermalen Penetration der darin eingearbeiteten Wirkstoffe eine erhebliche Bedeutung bei der Formulierung kosmetischer und pharmazeutischer Zubereitungen.

Es besteht daher ein Bedürfnis an zuverlässigen Verfahren zur Erzeugung von Mikroemulsionen.

Es wurde nun beobachtet, daß bei Verwendung von Dialkylethern als Ölkomponenten sehr leicht Mikroemulsionen gebildet werden, und daß die mit Dialkylethern erhältlichen Mikroemulsionen relativ große Existenzbereiche aufweisen.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Mikroemulsionen mit einem Gehalt an Ölkomponenten, Emulgatoren und Wasser, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ölkomponente einen Dialkylether mit insgesamt 12–24 C-Atomen in einer Menge von wenigstens 30 Gew.-% der gesamten Ölphase verwendet.

Die Methoden zur Herstellung von Mikroemulsionen sind im Prinzip bekannt: Man stellt Mischungen aus Wasser, Ölkomponente und Emulgatoren her und bestimmt die optisch isotropen, thermodynamisch stabilen Existenzbereiche in dem aus diesen Komponenten gebildeten Dreiphasendiagramm. Bei Verwendung von Dialkylethern mit 12–24 C-Atomen als Ölkomponente findet man dabei besonders breite Existenzbereiche für Mikroemulsionen. Dies gilt in besonders bevorzugter Weise für aliphatische Dialkylether mit jeweils 6–10 C-Atomen pro Alkylgruppe.

Neben den Dialkylethern kann die Ölphase der Mikroemulsion noch weitere Ölkomponenten enthalten. Als solche eignen sich Kohlenwasserstoffe, z. B. Paraffinöle, Isoparaffine, Ester, z. B. natürliche Triglyceride, Fettsäureester, Silikonöle und andere bekannte kosmetische und pharmazeutische Ölkomponenten. Bevorzugt geeignete weitere Ölkomponenten sind Fettsäureester mit insgesamt 12–26 C-Atomen oder Kohlenwasserstoffe in einer Menge von höchstens 70 Gew.-% der gesamten Ölphase. Als Ölphase soll in diesem Zusammenhang die Summe der Ölkomponenten verstanden werden.

Geeignete Fettsäureester mit 12–26 C-Atomen sind z. B. Methyllaurat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, n-Hexyllaurat und Isooctylstearat. Besonders bevorzugt eignet sich als Ölkomponente eine Kombination aus Dialkylether und Fettsäureester im Gewichtsverhältnis 1 : 2 bis 2 : 1, z. B. eine Mischung aus gleichen Teilen Di-n-octylether und Isopropylmyristat.

Als Emulgatoren eignen sich alle für die Emulgierung von kosmetischen oder pharmazeutischen Ölen geeigneten, physiologisch und dermatologisch verträglichen und in der Ölphase löslichen Emulgatoren. Es ist für die Erzeugung von Mikroemulsionen allerdings erforderlich, die Emulgatoren in höherer Menge einzusetzen als dies für die Herstellung von Makroemulsionen notwendig ist. Bevorzugt wird der Emulgator in einer Menge von ca. 0,2–2 Gewichtsteilen pro Gewichtsteil der Ölphase (Summe der Ölkomponenten) eingesetzt.

Bevorzugt geeignet sind Emulgatoren vom Typ der nichtionischen Ethylenoxid-Addukte mit einem HLB-Wert von 6–10. Unter nichtionischen Ethylenoxidaddukten werden dabei z. B. die Anlagerungsprodukte von Ethylenoxid an Fettsäuren mit 12–22 C-Atomen, an Fettalkoholen mit 12–22 C-Atomen, an Fettsäuremonoestern aus C₁₂–C₂₂-Fettsäuren und Polyolen mit 2–6 C-Atomen und 2–6 Hydroxylgruppen, z. B. an Fettsäuremonoglyceriden und an Sorbitanfettsäureestern, an Alkylglycosiden, an Methylglucose-Fettsäureestern, an Fettsäurealkanolamiden und an andere alkoxylisierbare Fettderivaten verstanden. Unter dem HLB-Wert wird ein aus der Struktur erchenbarer Wert gemäß HLB = 0,2 (100-L) verstanden, worin L der Anteil der lipophilen Alkyl- oder Acetylgruppen in Gew.-% des Gesamtmoleküls ist.

Geeignete Emulgatoren sind insbesondere z. B. die Anlagerungsprodukte von 5 Mol Ethylenoxid an Cetyl- und/oder Oleylalkohol-Gemische (Cetyl-/Oleylalkohol + 5 EO) oder von 3 Mol Ethylenoxid an Lauryl- und/oder Myristylalkohol (Lauryl-/Myristylalkohol + 3 EO).

Besonders leicht lassen sich Mikroemulsionen dann erhalten, wenn außer dem genannten lipophilen Emulgator noch ein hydrophiler Emulgator eingesetzt wird, z. B. vom Typ der nichtionischen Ethylenoxid-Addukte mit einem HLB-Wert oberhalb von 11 oder vom Typ der wasserlöslichen ionischen Tenside.

Ein weiterer Erfindungsgegenstand ist daher ein Verfahren zur Herstellung zur erfindungsgemäßen Herstellung von Mikroemulsionen, bei dem der Emulgator eine Kombination aus einem lipophilen Emulgator vom Typ der nichtionischen Ethylenoxid-Addukte mit einem HLB-Wert von 6–10 und einem hydrophilen Emulgator vom Typ der nichtionischen Ethylenoxid-Addukte mit einem HLB-Wert oberhalb von 11 oder der wasserlöslichen ionischen Tenside verwendet wird.

Als wasserlöslich werden dabei alle jene Tenside angesehen, die bei 20°C zu wenigstens 1 Gew.-% in Wasser

löslich sind. Als ionische Tenside können anionische, kationische, amphotere oder zwitterionische Tenside verwendet werden. Solche Tenside sind in großer Zahl bekannt. Sie zeichnen sich ganz allgemein durch eine lipophile Alkyl- oder Acylgruppe mit 12–22 C-Atomen und eine ionische, die Wasserlöslichkeit bedingende Gruppe aus, die bevorzugt an einem Ende der lipophilen Gruppe gebunden ist.

Geeignete Anionentenside sind z. B. die wasserlöslichen Alkyl-(C₁₂–C₁₈)-schwefelsäurealbestester-Salze (Alkylsulfatsalze), die Alkyl-polyglycoläthersulfat-Salze, die Monoalkylphosphat-Salze, die Seifen, die Alkyl-polyglycol-ether-carboxylat-Salze, die Salze von N-acylierten Aminosäuren, die Salze von Proteinhydrolysat/Fettsäurekondensaten, die Acylisethionat-Salze, die Acyltauride, die Acylsarkosinat-Salze, die Sulfobornsteinsäure-mono-alkyl-(C₁₂–C₁₈)-ester-Salze und die Sulfobornsteinsäuredialkyl-(C₈–C₁₆)-ester-Salze und andere bekannte wasserlösliche Salze anionischer Tenside. Geeignete wasserlösliche kationische, zwitterionische und amphotere Tenside sind aus der Fachliteratur bekannt.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren lassen sich Mikroemulsionen herstellen, die dem Typ Wasser-in-Öl angehören und solche, die dem Typ Öl-in-Wasser angehören. Für beide Typen von Mikroemulsionen sind bestimmte Konzentrationsbereiche der Komponenten bevorzugt:

Mikroemulsionen vom Typ Wasser-in-Öl sind dadurch gekennzeichnet, daß sie

- (A) 20–60 Gew.-% eines Dialkylethers mit insgesamt 12–24 C-Atomen
- (B) 0–40 Gew.-% eines Fettsäureesters mit insgesamt 12–26 C-Atomen oder eines Kohlenwasserstoffs
- (C) 20–35 Gew.-% eines Ethylenoxid-Addukts mit einem HLB-Wert von 6–10
- (D) 1–10 Gew.-% eines nichtionischen Ethylenoxid-Addukts mit einem HLB-Wert oberhalb 11 oder eines wasserlöslichen ionischen Tensids
- (E) 1–10 Gew.-% eines Diols oder Polyols mit 2–6 C-Atomen und 1–20 Gew.-% Wasser enthalten.

Durch den Zusatz der Komponente (E), also eines Diols oder Polyols mit 2–6 C-Atomen, wird der Existenzbereich der Mikroemulsion noch weiter vergrößert. Geeignete Diole oder Polyole sind z. B. Ethylenglycol, 1,2-Propylenglycol, 1,3-Propylenglycol, Glycerin, Erythrit, Trimethylpropan, Sorbit, Pentaerythrit, Butandiol, Diglycerin, Diethylenglycol, Glycerin-monomethylether oder Methylglucose.

Mikroemulsionen des Typs Öl-in-Wasser lassen sich bevorzugt in folgenden Konzentrationsbereichen erhalten:

- (A) 3–30 Gew.-% eines Dialkylethers mit insgesamt 12–24 C-Atomen
- (B) 0–20 Gew.-%, aber nicht mehr als 70 Gew.-% der Ölfase, eines Fettsäureesters mit insgesamt 12–26 C-Atomen oder eines Kohlenwasserstoffs
- (C) 10–20 Gew.-% eines Ethylenoxid-Addukts mit einem HLB-Wert von 6–10
- (D) 1–10 Gew.-% eines Ethylenoxid-Addukts mit einem HLB-Wert oberhalb 11 oder eines wasserlöslichen ionischen Tensids
- (E) 1–10 Gew.-% eines Diols oder Polyols mit 2–6 C-Atomen.

Solche Öl-in-Wasser-Emulsionen lassen sich auch aus den weiter oben beschriebenen Wasser-in-Öl-Emulsionen durch entsprechende Erhöhung des Wasseranteils erhalten.

Die Konsistenz der Mikroemulsionen bei 20°C ist überwiegend flüssig, solche Mikroemulsionen, die einen hohen Wassergehalt und solche, die einen Anteil ionischer Emulgatoren aufweisen, können jedoch recht dickflüssig (Beispiel 3) oder gar geförmig erstarrt (Beispiel 4–6) sein.

Die Mikroemulsionen lassen sich auf einfache Weise dadurch herstellen, daß man die Ölkomponenten mischt, die lipophilen Emulgatoren und die hydrophilen nichtionischen Emulgatoren darin löst und diese Mischung mit der Mischung von Wasser und ggf. Polyol und ionischem Tensid mischt und – falls erforderlich – homogenisiert.

Das Gemisch aus Dialkylether, Fettsäureester und nichtionischen Ethylenoxid-Addukten eignet sich auch als Mikroemulsionskonzentrat, das sich durch einfaches Vermischen mit Wasser und ggf. Polyolen und ggf. hydrophilen nichtionischen oder ionischen Tensiden in stabile Mikroemulsionen überführen läßt.

Ein solches Emulsionskonzentrat zur Herstellung von Mikroemulsionen nach dem erfindungsgemäßen Verfahren enthält z. B.

- (A) 25–35 Gew.-% eines Dialkylethers mit insgesamt 12–24 C-Atomen
- (B) 25–35 Gew.-% eines Fettsäureesters mit insgesamt 12–26 C-Atomen und
- (C) 30–40 Gew.-% eines Emulgators vom Typ der nichtionischen Ethylenoxid-Addukte mit einem HLB-Wert von 6–10
- (D) 1–10 Gew.-% eines Emulgators vom Typ der nichtionischen Ethylenoxid-Addukte mit einem HLB-Wert oberhalb von 11.

Zur Verwendung als Mikroemulsions-Badeöl wird ein Teil der Ölkomponente durch ein ätherisches Öl oder durch ein Gemisch synthetischer Duftstoffe ersetzt.

Neben den genannten obligatorischen Komponenten können die erfindungsgemäß hergestellten Mikroemulsionen auch weitere, für den jeweiligen Verwendungszweck bestimmte Hilfs- und Wirkstoffe enthalten. Hierzu gehören hautkosmetische Wirkstoffe, Vitamine, Feuchthaltemittel, Antioxidantien, Konservierungsmittel, antimikrobielle und fungizide Wirkstoffe, dermatologische Wirkstoffe und Konfektionierungshilfsmittel, wie z. B. Elektrolyte, pH-Puffersubstanzen, Komplexbildner, wasserlösliche, polymere Verdickungsmittel, Schaumbildner oder Schaumminhibitoren, perlglanzbildende oder trübende Stoffe und Farbstoffe.

DE 44 11 557 A1

Die folgenden Beispiele sollen den Gegenstand der Erfindung näher erläutern.

Beispiele

1. Nichtionogene Mikroemulsionen W/O

1

| | |
|-----------------------------|-------------|
| Di-n-octylether | 26,5 Gew.-% |
| Isopropylmyristat | 26,5 Gew.-% |
| Cetyl-/oleylalkohol + 5 EO | 29,8 Gew.-% |
| Cetyl-/oleylalkohol + 10 EO | 3,3 Gew.-% |
| Glycerin | 6,0 Gew.-% |
| Wasser | 8,0 Gew.-% |

Herstellung

Di-n-octylether, Isopropylmyristat und die nichtionischen Emulgatoren werden bei 40°C gemischt. Wasser und Glycerin werden ebenfalls gemischt und die Mischung dann unter Rühren in die Ölphase einemulgiert. Es bildet sich eine homogene, optisch isotrope Mikroemulsion.

2. Nichtionische Mikroemulsion O/W

2

| | |
|-----------------------------|-------------|
| Di-n-Octylether | 14,2 Gew.-% |
| Isopropylmyristat | 14,2 Gew.-% |
| Cetyl-/oleylalkohol + 5 EO | 15,9 Gew.-% |
| Cetyl-/oleylalkohol + 10 EO | 1,8 Gew.-% |
| Glycerin | 6,0 Gew.-% |
| Wasser | 48,0 Gew.-% |

3. Anionische Mikroemulsion O/W

| | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--|------|------|------|------|
| Di-n-Octylether | 4,0 | 4,0 | 4,0 | 4,0 |
| Isopropylmyristat | 4,0 | 4,0 | 4,0 | 4,0 |
| Cetyl-/oleylalkohol + 5 EO | 12,0 | 12,0 | - | - |
| Lauryl-/myristylalkohol + 3 EO | - | - | 7,0 | 7,5 |
| Lauryl-/myristylalkohol + 2 EO-sulfat, Na-Salz | 3,0 | 3,0 | 8,0 | 7,5 |
| Glycerin | 7,0 | 10,0 | 7,0 | 7,0 |
| Wasser | 70,0 | 67,0 | 70,0 | 70,0 |

4. Mikroemulsionskonzentrate — Mikroemulsionsbadeöle

| | 7 | 8 | 5 |
|-----------------------------|------|----|----|
| Di-n-Octylether | 30,5 | 28 | |
| Isopropylmyristat | 30,5 | 28 | 10 |
| Parfümöl | - | 5 | |
| Cetyl-/oleylalkohol + 5 EO | 35 | 35 | 15 |
| Cetyl-/oleylalkohol + 10 EO | 4 | 4 | |

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Mikroemulsionen mit einem Gehalt an Ölkomponenten, Emulgatoren und Wasser, dadurch gekennzeichnet, daß man als Ölkomponente einen Dialkylether mit insgesamt 12—24 C-Atomen in einer Menge von wenigstens 30 Gew.-% der Ölphase verwendet. 20
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Dialkylether ein linearer Di-n-alkylether mit jeweils 6—10 C-Atomen pro Alkylgruppe ist. 25
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als weitere Ölkomponenten Fettsäureester mit insgesamt 12—26 C-Atomen oder Kohlenwasserstoffe in einer Menge von höchstens 70 Gew.-% der Ölphase verwendet werden.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1—3, dadurch gekennzeichnet, daß als Emulgatoren eine Kombination aus einem lipophilen Emulgator vom Typ der nichtionischen Ethylenoxid-Addukte mit einem HLB-Wert von 6—10 und einem hydrophilen Emulgator vom Typ der nichtionischen Ethylenoxid-Addukte mit einem HLB-Wert oberhalb von 11 oder der wasserlöslichen ionischen Tenside verwendet wird. 30
5. Mikroemulsion vom Typ Wasser-in-Öl, dadurch gekennzeichnet, daß sie
- (A) 20—60 Gew.-% eines Dialkylethers mit insgesamt 12—24 C-Atomen; 35
 - (B) 0—40 Gew.-% eines Fettsäureesters mit insgesamt 12—26 C-Atomen oder eines Kohlenwasserstofföls;
 - (C) 20—35 Gew.-% eines Ethylenoxid-Addukts mit einem HLB-Wert von 6—10;
 - (D) 1—10 Gew.-% eines nichtionischen Ethylenoxid-Addukts mit einem HLB-Wert oberhalb 11 oder eines wasserlöslichen ionischen Tensids; 40
 - (E) 1—10 Gew.-% eines Diols oder Polyols mit 2—6 C-Atomen und 1—20 Gew.-% Wasser
- enthält.
6. Mikroemulsion vom Typ Öl-in-Wasser, dadurch gekennzeichnet, daß sie
- (A) 3—30 Gew.-% eines Dialkylethers mit insgesamt 12—24 C-Atomen; 45
 - (B) 0—20 Gew.-%, aber nicht mehr als 70 Gew.-% der Ölkomponenten (A + B), eines Fettsäureesters mit insgesamt 12—26 C-Atomen oder eines Kohlenwasserstofföls;
 - (C) 10—20 Gew.-% eines Ethylenoxid-Addukts mit einem HLB-Wert von 6—10;
 - (D) 1—10 Gew.-% eines Ethylenoxid-Addukts mit einem HLB-Wert oberhalb 11 oder eines wasserlöslichen ionischen Tensids; 50
 - (E) 1—10 Gew.-% eines Diols oder Polyols mit 2—6 C-Atomen
- enthält.
7. Emulsionskonzentrat zur Herstellung von Mikroemulsionen nach dem Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es
- (A) 25—35 Gew.-% eines Dialkylethers mit insgesamt 12—24 C-Atomen; 55
 - (B) 25—35 Gew.-% eines Fettsäureesters mit insgesamt 12—26 C-Atomen;
 - (C) 30—40 Gew.-% eines Emulgators vom Typ der nichtionischen Ethylenoxid-Addukte mit einem HLB-Wert von 6—10 und
 - (D) 1—10 Gew.-% eines Emulgators vom Typ der nichtionischen Ethylenoxid-Addukte mit einem HLB-Wert oberhalb von 11 60
- enthält. 65

- Leerseite -